

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ONIVYDE pegylated liposomal 4,3 mg/ml, concentrado para dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco de 10 ml de concentrado contém 43 mg de irinotecano na forma de base livre anidra (como sal de sucrosfato irinotecano numa formulação lipossómica peguilada).

Um ml de concentrado contém 4,3 mg de irinotecano na forma de base livre anidra (como sal de sucrosfato irinotecano numa formulação lipossómica peguilada).

Excipiente com efeito conhecido

Um ml de concentrado contém 0,144 mmol (3,31 mg) de sódio.
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para dispersão para perfusão.
Dispersão lipossómica isotónica, opaca, branca a ligeiramente amarela.
O concentrado tem um pH de 7,2 e uma osmolalidade de 295 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento do adenocarcinoma metastático do pâncreas, em combinação com 5-fluorouracilo (5-FU) e leucovorina (LV), em doentes adultos com progressão após terapêutica à base de gemcitabina.

4.2 Posologia e modo de administração

ONIVYDE pegylated liposomal só pode ser prescrito e administrado a doentes por profissionais de saúde experientes na utilização de terapêuticas antineoplásicas.

ONIVYDE pegylated liposomal não é equivalente a formulações não lipossómicas de irinotecano, não devendo ser utilizado de forma intermutável com estas formulações.

Posologia

ONIVYDE pegylated liposomal, leucovorina e 5-fluorouracilo devem ser administrados sequencialmente. A dose e o regime recomendados para ONIVYDE pegylated liposomal são 70 mg/m² por via intravenosa ao longo de 90 minutos, seguidos de LV 400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguidos de 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 46 horas, administrados de 2 em 2 semanas. ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser administrado como agente único.

Deve ponderar-se a utilização de uma dose inicial reduzida de ONIVYDE pegylated liposomal de 50 mg/m² para doentes que se saiba serem homocigóticos para o alelo UGT1A1*28 (ver secções 4.8 e 5.1). Pode considerar-se o aumento da dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 70 mg/m² nos ciclos subsequentes, se esta dose for tolerada.

Pré-medicação

Pelo menos 30 minutos antes da perfusão de ONIVYDE pegylated liposomal, recomenda-se a administração de pré-medicação aos doentes, na forma de doses padrão de dexametasona (ou um corticosteroide equivalente) em conjunto com um antagonista do 5-HT₃ (ou outro antiemético).

Ajustes da dose

Todas as modificações da dose devem ser baseadas na pior toxicidade precedente. A dose de LV não requer ajustes. Não existem recomendações de modificação da dose para toxicidades de grau 1 e 2. Os ajustes da dose, resumidos na Tabela 1 e na Tabela 2, são recomendados para a gestão de toxicidades de grau 3 ou 4 relativamente a ONIVYDE pegylated liposomal.

Para doentes que iniciam o tratamento com 50 mg/m² de ONIVYDE pegylated liposomal e não aumentam a dose para 70 mg/m², recomenda-se uma primeira redução da dose para 43 mg/m² e uma segunda redução da dose para 35 mg/m². Os doentes que requeiram mais reduções da dose devem descontinuar o tratamento.

Nos doentes que se saiba serem homozigóticos para UGT1A1*28 e que não apresentam toxicidade relacionada com fármacos durante o primeiro ciclo da terapêutica (dose reduzida de 50 mg/m²), a dose de ONIVYDE pegylated liposomal pode ser aumentada para uma dose total de 70 mg/m² em ciclos subsequentes com base na tolerância individual do doente.

Tabela 1: Modificações recomendadas da dose de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV para toxicidades de grau 3-4 em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28

<i>Grau de toxicidade (valor de acordo com os CTCAE v 4.0¹ do NCI</i>	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28)	
Toxicidades hematológicas		
<u>Neutropenia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número absoluto de neutrófilos ≥ 1.500 células/mm ³	
<u>Grau 3 ou Grau 4 (< 1.000 células/mm³) ou Febre neutropénica</u>	<i>Primeira ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²).
	<i>Segunda ocorrência</i>	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²).
	<i>Terceira ocorrência</i>	Descontinuar o tratamento
<u>Trombocitopenia</u> <u>Leucopenia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até ser alcançado um número de plaquetas ≥ 100.000 plaquetas/mm ³ As modificações da dose devido a leucopenia e trombocitopenia são baseadas na classificação de toxicidade do NCI e são idênticas às recomendadas acima para neutropenia.	
Toxicidades não hematológicas²:		
<u>Diarreia</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a diarreia baixar para \leq grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	
<i>Grau 2</i>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a diarreia baixar para \leq grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento).	

Grau de toxicidade (valor de acordo com os CTCAE v 4.0¹ do NCI)	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (em doentes não homozigóticos para UGT1A1*28)	
Grau 3 ou 4	Primeira ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²)
	Segunda ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²)
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
<u>Náuseas/vômitos</u>	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até as náuseas/vômitos baixarem para ≤ grau 1 ou para o nível verificado antes do início da terapêutica	
Grau 3 ou 4 (apesar de terapêutica antiemética)	Primeira ocorrência	Otimizar a terapêutica antiemética Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m ²
	Segunda ocorrência	Otimizar a terapêutica antiemética Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ²
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento
<u>Toxicidades hepáticas, renais, respiratórias ou outras</u>² Grau 3 ou 4	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até a reação adversa baixar para ≤ grau 1	
	Primeira ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 50 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU em 25% (1.800 mg/m ²)
	Segunda ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ² Reduzir a dose de 5-FU novamente em 25% (1.350 mg/m ²)
Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento	
Reacção anafilática	Primeira ocorrência	Descontinuar o tratamento

¹ CTCAE v 4.0 do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos versão 4.0 do National Cancer Institute (Instituto Nacional do Cancro dos EUA)

² Exclui astenia e anorexia; a astenia e a anorexia de grau 3 não exigem um ajuste da dose.

Tabela 2: Modificações recomendadas da dose de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV para toxicidades de grau 3-4 em doentes homozigóticos para UGT1A1*28

Grau de toxicidade (valor com os CTCAE v 4.0¹ do NCI	Ajuste de ONIVYDE pegylated liposomal/5-FU (em doentes homozigóticos para UGT1A1*28) sem aumento prévio³ para 70 mg/m²)	
Reações adversas² Grau 3 ou 4	Não deve ser iniciado um novo ciclo da terapêutica até o acontecimento adverso baixar para ≤ grau 1	
	Primeira ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 43 mg/m ² Modificação de dose de 5-FU assim como indicado na Tabela 1
	Segunda ocorrência	Reduzir a dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 35 mg/m ² Modificação de dose de 5-FU assim como indicado na Tabela 1
	Terceira ocorrência	Descontinuar o tratamento

¹ CTCAE v 4.0 do NCI = Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos versão 4.0 do National Cancer Institute (Instituto Nacional do Cancro dos EUA)

² Exclui astenia e anorexia; a astenia e a anorexia de grau 3 não exigem um ajuste da dose.

³ No caso de um aumento da dose de ONIVYDE pegylated liposomal para 70 mg / m², se tolerado em ciclos subsequentes, as modificações de dose recomendadas devem seguir a Tabela 1.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não foi realizado um estudo dedicado ao compromisso hepático com ONIVYDE pegylated liposomal. A utilização de ONIVYDE pegylated liposomal deve ser evitada em doentes com um nível de bilirrubina > 2,0 mg/dl ou de aspartataminotransferase (AST) e alaninaminotransferase (ALT) > 2,5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) ou > 5 vezes o LSN em caso de presença de metástases hepáticas (ver secção 4.4).

Compromisso renal

Não foi realizado um estudo dedicado ao compromisso renal com ONIVYDE pegylated liposomal. Não é recomendado um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). A utilização de ONIVYDE pegylated liposomal não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min).

Idosos

Quarenta e um por cento (41%) dos doentes tratados com ONIVYDE pegylated liposomal no âmbito do programa clínico tinham ≥ 65 anos de idade. não é recomendado um ajuste da dose.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ONIVYDE pegylated liposomal em crianças e adolescentes com ≤ 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

ONIVYDE pegylated liposomal é administrado por via intravenosa. O concentrado tem de ser diluído antes da administração e administrado numa única perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos. Para mais pormenores, ver secção 6.6.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

ONIVYDE pegylated liposomal é um medicamento citotóxico. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e vestuário de proteção ao manusear ou administrar ONIVYDE pegylated liposomal. As profissionais de saúde grávidas não devem manusear ONIVYDE pegylated liposomal.

4.3 Contraindicações

Antecedentes de hipersensibilidade grave ao irinotecano ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

ONIVYDE pegylated liposomal é uma formulação lipossómica de irinotecano com propriedades farmacocinéticas diferentes do irinotecano não lipossómico. A concentração da dose e a dosagem são diferentes em comparação com os irinotecanos não lipossómicos.

ONIVYDE pegylated liposomal não é equivalente a outras formulações não-lipossómicas de irinotecano, não devendo ser utilizado de forma intermutável com estas formulações.

No número limitado de doentes com exposição prévia ao irinotecano não lipossómico, não foi demonstrado qualquer benefício de ONIVYDE pegylated liposomal.

Mielossupressão/neutropenia

Recomenda-se a monitorização por hemograma completo durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal. Os doentes devem estar cientes do risco de neutropenia e da relevância da febre. O tempo mediano para atingir o nadir para neutropenia \geq grau 3 é de 23 dias (intervalo de 8-104) após a primeira dose do tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal. A neutropenia febril (temperatura corporal > 38 °C e número de neutrófilos ≤ 1.000 células/mm³) deve ser tratada com urgência em meio hospitalar com antibióticos de largo espectro administrados por via intravenosa. O tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal deve ser suspenso se ocorrer febre neutropénica ou se o número absoluto de neutrófilos cair abaixo de 1.500 células/mm³. Foi observada sepsia acompanhada de febre neutropénica e choque séptico consequente com resultado fatal em doentes com adenocarcinoma pancreático metastático tratados com ONIVYDE pegylated liposomal.

Nos doentes que sofreram acontecimentos hematológicos graves, é recomendada uma redução da dose ou a interrupção do tratamento (ver secção 4.2). Os doentes com insuficiência da medula óssea grave não devem ser tratados com ONIVYDE pegylated liposomal.

Antecedentes de radiação abdominal prévia aumentam o risco de neutropenia grave e neutropenia febril após o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal. Recomenda-se uma monitorização atenta do hemograma, devendo ser ponderada a utilização de fatores de crescimento mieloide para doentes com antecedentes de radiação abdominal. É necessária prudência no que diz respeito aos doentes que recebem ONIVYDE pegylated liposomal concomitantemente com irradiação.

Os doentes com deficiência da glucuronidação da bilirrubina, tal como sucede na síndrome de Gilbert, podem apresentar um maior risco de mielossupressão ao receber a terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal.

Em comparação com os doentes caucasianos, os doentes asiáticos apresentam um maior risco de neutropenia grave e febril após o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (ver secções 4.8 e 5.2).

Efeitos imunossupressores e vacinas

A administração de vacinas com vírus vivos ou vivos atenuados em doentes imunocomprometidos por medicamentos de quimioterapia, incluindo ONIVYDE pegylated liposomal, pode resultar em infecções graves ou fatais; consequentemente, a vacinação com uma vacina viva deve ser evitada. As vacinas com vírus mortos ou inativados podem ser administradas; no entanto, a resposta a estas vacinas pode apresentar-se diminuída.

Interações com indutores fortes da CYP3A4

ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser administrado com indutores fortes da enzima CYP3A4 como, por exemplo, anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina), rifampicina, rifabutina e hipericão, a não ser que não existam alternativas terapêuticas. A dose inicial adequada para os doentes que tomam estes anticonvulsivantes ou outros indutores fortes não foi definida. Deverá ser ponderada a substituição por terapêuticas sem indução enzimática pelo menos 2 semanas antes do início da terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal (ver secção 4.5).

Interações com inibidores fortes da CYP3A4 ou inibidores fortes da UGT1A1

ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser administrado em conjunto com inibidores fortes da enzima CYP3A4 (p. ex., sumo de toranja, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol). A terapêutica com inibidores fortes da CYP3A4 deve ser descontinuada pelo menos 1 semana antes do início da terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal.

ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser administrado com inibidores fortes da UGT1A (p. ex., atazanavir, gemfibrozil, indinavir, regorafenib), a não ser que não existam alternativas terapêuticas.

Diarreia

A diarreia pode ocorrer precocemente (no espaço de ≤ 24 horas após o início da terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal) ou tardiamente (> 24 horas) (ver secção 4.8).

Deve ponderar-se a realização de tratamento profilático ou terapêutico com atropina em doentes com diarreia precoce, se não for contraindicado. Os doentes devem ser informados do risco de diarreia tardia, a qual pode ser debilitante e, em casos raros, potencialmente fatal, visto que as fezes persistentemente soltas ou aguadas podem resultar em desidratação, desequilíbrio eletrolítico, colite, ulceração gastrointestinal (GI), infeção ou sepsia.

Assim que ocorrer a primeira evacuação de fezes líquidas, o doente deve começar a beber grandes volumes de bebidas com eletrólitos. Os doentes devem ter ao seu dispor loperamida (ou equivalente) para iniciar o tratamento de diarreia tardia. A loperamida deve ser iniciada na primeira ocorrência de fezes mal formadas ou soltas ou no início da ocorrência de evacuações mais frequentes do que o normal. A loperamida deve ser administrada até o doente não ter diarreia durante, pelo menos, 12 horas.

Se a diarreia persistir enquanto o doente estiver a tomar loperamida durante mais de 24 horas, deve ponderar-se uma terapêutica antibiótica suplementar (p. ex., fluoroquinolona durante 7 dias) por via oral. A loperamida não deve ser utilizada durante mais de 48 horas consecutivas devido ao risco de íleo paralítico. Se a diarreia persistir durante mais de 48 horas, deve-se interromper a administração de loperamida, monitorizar e repor os fluidos e eletrólitos e continuar a terapêutica antibiótica suplementar até à resolução dos sintomas associados.

O tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal deve ser adiado até a diarreia baixar para \leq grau 1 (2-3 evacuações/dia acima da frequência pré-tratamento). ONIVYDE pegylated liposomal não pode ser administrado a doentes com obstrução intestinal e doença intestinal inflamatória crónica até esta condição estar resolvida.

Após diarreia de grau 3 ou 4, a dose subsequente de ONIVYDE pegylated liposomal deve ser reduzida (ver secção 4.2).

Reações colinérgicas

A diarreia precoce pode ser acompanhada por sintomas colinérgicos como, por exemplo, rinite, salivação aumentada, afrontamento, diaforese, bradicardia, miose e hiperperistaltismo. Deve ser administrada atropina no caso de surgirem sintomas colinérgicos.

Reações agudas à perfusão e reações relacionadas

Foram notificadas reações à perfusão em doentes que receberam tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal, consistindo principalmente em erupção cutânea, urticária, edema periorbitário ou prurido. Os acontecimentos novos (todos de grau 1 ou grau 2) ocorreram geralmente no início do tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal e apenas 2 em cada 10 doentes apresentaram acontecimentos após a quinta dose. Podem ocorrer reações de hipersensibilidade, incluindo reação aguda à perfusão. A terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal deve ser descontinuada caso ocorram reações de hipersensibilidade graves.

Procedimento de Whipple prévio

Os doentes previamente submetidos a um procedimento de Whipple apresentam um maior risco de infeções graves após a terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com 5-FU e leucovorina (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para detetar sinais de infeção.

Vasculopatias

ONIVYDE pegylated liposomal tem sido associado a episódios tromboembólicos, como embolia pulmonar, trombose venosa e tromboembolismo arterial. Deve ser obtida uma história médica detalhada para identificar doentes com múltiplos fatores de risco, para além do tumor subjacente. Os doentes devem ser informados sobre os sinais e sintomas de tromboembolismo e aconselhados a contactar imediatamente o seu médico ou enfermeiro se ocorrer algum desses sinais ou sintomas.

Toxicidade pulmonar

Foram notificados acontecimentos semelhantes a doença pulmonar intersticial (DPI) com resultado fatal em doentes que recebiam irinotecano não lipossómico. Não foram notificados quaisquer acontecimentos semelhantes a DPI nos estudos clínicos com ONIVYDE pegylated liposomal. Os fatores de risco incluem doença pulmonar pré-existente, utilização de medicamentos pneumotóxicos, fatores estimuladores de colónias ou antecedentes de radioterapia. Os doentes com fatores de risco devem ser monitorizados atentamente para detetar sintomas respiratórios antes e durante a terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal. Foi observado um padrão reticulonodular em radiografias torácicas numa pequena percentagem dos doentes que participaram num estudo clínico com irinotecano. O aparecimento ou a progressão de dispneia, tosse e febre devem levar à suspensão imediata do tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal, até se proceder a uma avaliação de diagnóstico. ONIVYDE pegylated liposomal deve ser descontinuado em doentes com um diagnóstico confirmado de DPI.

Compromisso hepático

Os doentes com hiperbilirrubinemia apresentaram maiores concentrações de SN-38 total (ver secção 5.2) e, por este motivo, estão sujeitos a um maior risco de neutropenia. Devem ser efetuados hemogramas completos regulares em doentes com bilirrubina total de 1,0-2,0 mg/dl. É necessário prudência no que diz respeito aos doentes com compromisso hepático (bilirrubina > 2 vezes o limite superior dos valores normais; transaminases > 5 vezes o limite superior dos valores normais). É necessário prudência ao administrar ONIVYDE pegylated liposomal em combinação com outros medicamentos hepatotóxicos, sobretudo em doentes com compromisso hepático pré-existente.

Compromisso renal

A utilização de ONIVYDE pegylated liposomal em doentes com compromisso renal significativo não foi estabelecida (ver secção 5.2).

Doentes com peso baixo (índice de massa corporal < 18,5 kg/m²)

No estudo clínico que avaliou ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 de 8 doentes com peso baixo apresentaram reações adversas de Grau 3 ou 4, sobretudo mielossupressão, e foi necessário modificar a dose para 7 dos 8 doentes, p. ex., adiamento da dose, redução da dose ou descontinuação da dose. Deve ter-se especial atenção na utilização de ONIVYDE pegylated liposomal em doentes com índice de massa corporal <18,5 kg/m².

Excipientes

Este medicamento contém 33,1 mg de sódio por frasco, equivalente a 1,65 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As informações acerca de interações medicamentosas com ONIVYDE pegylated liposomal são baseadas na literatura científica publicada relativa ao irinotecano não lipossómico.

Interações que afetam a utilização de ONIVYDE pegylated liposomal

Indutores fortes da CYP3A4

Os doentes que recebem irinotecano não lipossómico em simultâneo com os anticonvulsivantes indutores da enzima CYP3A4 fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina apresentam uma redução substancial da exposição ao irinotecano (redução da AUC em 12% com hipericão, 57%-79% com fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina) e ao SN-38 (redução da AUC em 42% com hipericão, 36%-92% com fenitoína, fenobarbital ou carbamazepina). Consequentemente, a coadministração de ONIVYDE pegylated liposomal com indutores da CYP3A4 pode reduzir a exposição sistémica de ONIVYDE pegylated liposomal.

Inibidores fortes da CYP3A4 e da UGT1A1

Os doentes que recebem irinotecano não lipossómico em simultâneo com cetoconazol, um inibidor da CYP3A4 e da UGT1A1, apresentam um aumento de 109% da exposição a SN-38. Consequentemente, a coadministração de ONIVYDE pegylated liposomal com outros inibidores da CYP3A4 (p. ex., sumo de toranja, claritromicina, indinavir, itraconazol, lopinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol) pode aumentar a exposição sistémica de ONIVYDE pegylated liposomal. Com base na interação medicamentosa entre o irinotecano não lipossómico e o cetoconazol, a coadministração de ONIVYDE pegylated liposomal com outros inibidores da UGT1A1 (p. ex., atazanavir, gemfibrozil, indinavir) pode também aumentar a exposição sistémica de ONIVYDE pegylated liposomal.

A coadministração de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV não altera a farmacocinética de ONIVYDE pegylated liposomal com base na análise farmacocinética populacional.

Não é conhecida qualquer interação entre ONIVYDE pegylated liposomal e outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar contraceção eficaz durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal e durante 1 mês após o tratamento. Os homens devem utilizar

preservativos durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal e durante 4 meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados adequados sobre o uso de ONIVYDE pegylated liposomal em mulheres grávidas. ONIVYDE pegylated liposomal pode ser nocivo para o feto quando administrado a mulheres grávidas, uma vez que o componente principal, irinotecano, demonstrou ser embriotóxico e teratogénico em animais (ver secção 5.3). Consequentemente, com base nos resultados dos estudos em animais e no mecanismo de ação do irinotecano, ONIVYDE pegylated liposomal não deve ser utilizado durante a gravidez, exceto quando estritamente necessário. Se ONIVYDE pegylated liposomal for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar durante a terapêutica, a doente deve ser informada acerca do potencial efeito nocivo para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se ONIVYDE pegylated liposomal ou os respetivos metabolitos são excretados no leite humano. Devido à possibilidade de reações adversas graves ao ONIVYDE pegylated liposomal em lactentes, ONIVYDE pegylated liposomal é contra-indicado durante a amamentação (ver secção 4.3). As doentes não devem amamentar até um mês depois da última dose.

Fertilidade

Não existem dados acerca do impacto de ONIVYDE pegylated liposomal na fertilidade humana. O irinotecano não lipossómico demonstrou causar atrofia dos órgãos reprodutores masculinos e femininos após várias doses diárias de irinotecano em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de ONIVYDE pegylated liposomal sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Durante o tratamento, os doentes devem ser cautelosos ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas seguintes, que se considera ser possível ou provável que estejam relacionadas com a administração de ONIVYDE pegylated liposomal, foram notificadas em 264 doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas, dos quais 147 receberam ONIVYDE pegylated liposomal em monoterapia (100 mg/m²) e 117 receberam ONIVYDE pegylated liposomal (70 mg/m²) combinado com 5-FU/LV.

As reações adversas mais frequentes (incidência ≥ 20%) com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV foram: diarreia, náuseas, vômitos, apetite diminuído, neutropenia, fadiga, astenia, anemia, estomatite e pirexia. As reações adversas graves mais frequentes (≥ 2%) na terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal foram diarreia, vômitos, neutropenia febril, náuseas, pirexia, sepsia, desidratação, choque séptico, pneumonia, insuficiência renal aguda e trombocitopenia.

As frequências de reações adversas que resultaram na descontinuação permanente do tratamento foram de 11% para o braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e 12% para o braço da monoterapia.

As reações adversas notificadas mais frequentemente e que resultaram na descontinuação do tratamento foram infeção e diarreia no braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e vômitos e diarreia no braço da monoterapia.

Lista tabelada das reações adversas

As reações adversas que podem ocorrer durante o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal estão resumidas abaixo e são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e por categoria de

frequência (Tabela 3). Dentro de cada classe de sistemas de órgãos e categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As categorias de frequência utilizadas para reações adversas são: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)**.

Tabela 3: Reações adversas notificadas com a terapêutica com ONIVYDE pegylated liposomal no estudo clínico NAPOLI-1

Classe de sistemas de órgãos MedDRA*	Frequência da reação adversa**
Infeções e infestações	<u>Frequentes</u> : choque séptico, sepsia, pneumonia, neutropenia febril, gastroenterite, candidíase oral <u>Pouco frequentes</u> : septicemia biliar
Doenças do sangue e do sistema linfático	<u>Muito frequentes</u> : neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia <u>Frequentes</u> : linfopenia
Doenças do sistema imunitário	<u>Pouco frequentes</u> : <u>hipersensibilidade</u>
Doenças do metabolismo e da nutrição	<u>Muito frequentes</u> : hipocaliemia, hipomagnesemia, desidratação, apetite diminuído <u>Frequentes</u> : hipoglicemia, hiponatremia, hipofosfatemia
Perturbações do foro psiquiátrico	<u>Frequentes</u> : insônia
Doenças do sistema nervoso	<u>Muito frequentes</u> : tonturas <u>Frequentes</u> : síndrome colinérgica; disgeusia
Cardiopatias	<u>Frequentes</u> : hipotensão
Vasculopatias	<u>Frequentes</u> : embolia pulmonar, embolia, trombose venosa profunda <u>Pouco frequentes</u> : trombose
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<u>Frequentes</u> : dispneia, disfonia <u>Pouco frequentes</u> : hipoxia
Doenças gastrointestinais	<u>Muito frequentes</u> : diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, estomatite <u>Frequentes</u> : colite, hemorroidas <u>Pouco frequentes</u> : esofagite, proctite
Afeções hepatobiliares	<u>Frequentes</u> : hipoalbuminemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<u>Muito frequentes</u> : alopecia <u>Pouco frequentes</u> : erupção maculopapulosa, descoloração das unhas
Doenças renais e urinárias	<u>Frequentes</u> : insuficiência renal aguda
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<u>Muito frequentes</u> : pirexia, edema periférico, inflamação das mucosas, fadiga, astenia <u>Frequentes</u> : reação relacionada com a perfusão, edema

Classe de sistemas de órgãos MedDRA*	Frequência da reação adversa**
Exames complementares de diagnóstico	<i>Muito frequentes:</i> diminuição do peso <i>Frequentes:</i> bilirrubina aumentada, alaninaminotransferase aumentada, aspartataminotransferase aumentada, relação internacional normalizada aumentada

* MedDRA versão 14.1

** As ocorrências raras não podem ser estimadas com base no estudo NAPOLI-1 devido à dimensão reduzida da amostra

Descrição de reações adversas selecionadas

As reações adversas seguintes foram observadas no estudo clínico NAPOLI-1:

Mielossupressão

A mielossupressão (neutropenia/leucopenia, trombocitopenia e anemia) foi mais frequente no braço ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV em comparação com o braço de controlo 5-FU/LV.

Neutropenia/leucopenia

Neutropenia/leucopenia representou a toxicidade hematológica importante de maior destaque. Foi notificada neutropenia de grau 3 ou superior mais frequentemente nos doentes tratados com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (27,4%) em comparação com os doentes tratados com 5-FU/LV (1,5%). Foi notificada febre neutropénica/sepsia mais frequentemente no braço combinado ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [em 4 doentes (3,4%)] em comparação com o braço de controlo 5-FU/LV [em 1 doente (0,7%)].

Trombocitopenia

Foi notificada trombocitopenia de grau 3 ou superior em 2,6% dos doentes tratados com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e em 0% dos doentes tratados com 5-FU/LV.

Anemia

Foi notificada anemia de grau 3 ou superior em 10,3% dos doentes tratados com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV e em 6,7% dos doentes tratados com 5-FU/LV.

Insuficiência renal aguda

Foram identificados casos de compromisso renal e insuficiência renal aguda, tipicamente em doentes com depleção de volume devido a náuseas/vómitos e/ou diarreia. Foi notificada insuficiência renal aguda em 6 de 117 doentes (5,1%) no braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, em 10 de 147 doentes (6,8%) no braço de monoterapia com ONIVYDE pegylated liposomal e em 6 de 134 doentes (4,5%) no braço 5-FU/LV.

Diarreia e reações adversas relacionadas

A diarreia é uma reação adversa muito frequente e que conduz a colite, íleo, gastroenterite, fadiga, desidratação, perda de peso, toxicidades renais, hiponatremia e hipocaliemia. Foram identificados casos de compromisso renal e insuficiência renal aguda, tipicamente em doentes com depleção de volume devido a vômitos e/ou diarreia graves. No estudo clínico, foi notificada a ocorrência de diarreia de grau 3 ou grau 4 em 15 de 117 doentes (12,8%) que receberam ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV. No caso dos doentes que tiveram diarreia tardia, o tempo mediano até ao início da diarreia tardia foi de 8 dias após a dose anterior de ONIVYDE pegylated liposomal. Pode ocorrer diarreia precoce, tipicamente no período ≤ 24 horas após a administração da dose, sendo normalmente transitória. A diarreia precoce pode também ser acompanhada por sintomas colinérgicos que podem incluir rinite, salivação aumentada, afrontamento, diaforese, bradicardia, miose e hiperperistaltismo que pode induzir câibras abdominais. No estudo clínico, a diarreia precoce ocorreu em 35 doentes (29,9%) e os acontecimentos colinérgicos ocorreram em 4 doentes (3,4%) que receberam ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV.

Suspender a administração de ONIVYDE pegylated liposomal para diarreia de grau 2-4 e iniciar tratamento da diarreia. Após recuperação para o Grau 1, retomar a administração de ONIVYDE pegylated liposomal numa dose reduzida (ver secção 4.2).

Reação à perfusão

Foram notificadas reações agudas à perfusão em 8 de 117 doentes (6,8%) no braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, em 3 de 147 doentes (2,0%) no braço da monoterapia com ONIVYDE pegylated liposomal e em 8 de 134 doentes (6,0%) no braço 5-FU/LV.

Outras populações especiais

Idosos

Globalmente, não foram notificadas diferenças clínicas substanciais na segurança ou eficácia entre os doentes ≥ 65 anos e os doentes < 65 anos de idade, embora tenha sido observada uma maior frequência de interrupção do tratamento (14,8% vs 7,9%) no grupo de maior idade que recebeu tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV no estudo NAPOLI-1 e, em alguns casos, as reações adversas não foram resolvidas. As reações adversas de grau 3 ou superior e as reações adversas graves de tratamento urgente foram mais frequentes nos doentes com < 65 anos (84,1% e 50,8%), em comparação com os doentes ≥ 65 anos de idade (68,5% e 44,4%). Por outro lado, os doentes > 75 anos de idade (n=12) tiveram reações adversas graves, adiamentos da dose, reduções da dose e interrupções do tratamento mais frequentemente do que os doentes ≤ 75 anos de idade (n=105), quando receberam tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV no estudo sobre o adenocarcinoma pancreático.

População asiática

Em comparação com os doentes caucasianos, os doentes asiáticos apresentaram uma menor incidência de diarreia [14 (19,2%) de 73 doentes caucasianos apresentaram diarreia \geq grau 3 e 1 de 33 (3,3%) doentes asiáticos apresentou diarreia \geq grau 3], mas uma maior incidência e maior gravidade de neutropenia. Nos doentes que receberam ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, a incidência de neutropenia \geq grau 3 foi maior entre os doentes asiáticos [18 de 33 (55%)] em comparação com os doentes caucasianos [13 de 73 (18%)]. Foi notificada febre neutropénica/sepsia neutropénica em 6% dos doentes asiáticos, em comparação com 1% dos doentes caucasianos. Esta observação é consistente com a análise farmacocinética populacional, a qual demonstrou uma menor exposição ao irinotecano e uma maior exposição ao seu metabolito ativo SN-38 nos doentes asiáticos, em comparação com os doentes caucasianos.

Doentes com compromisso hepático

Em estudos clínicos do irinotecano não lipossómico administrado num regime de doses semanais, os doentes com níveis ligeiramente elevados da bilirrubina sérica total no início do estudo (1,0 a 2,0 mg/dl) apresentaram uma probabilidade significativamente maior de neutropenia de grau 3 ou grau 4 no primeiro ciclo, em comparação com os doentes com níveis de bilirrubina menores que 1,0 mg/dl.

Doentes com procedimento de Whipple prévio

No estudo clínico que avaliou ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, os doentes previamente submetidos a um procedimento de Whipple apresentaram um maior risco de infeções graves após o tratamento com ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV [9 de 29 (30%)] em comparação com os doentes não submetidos previamente a um procedimento de Whipple [11 de 88 (12,5%)].

Doentes com alelo UGT1A1

Os indivíduos homocigóticos 7/7 para o alelo UGT1A1*28 apresentam um maior risco de neutropenia devido ao irinotecano não lipossómico. No estudo clínico que avaliou ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, a frequência de neutropenia \geq grau 3 nestes doentes [2 de 7 (28,6%)] foi semelhante à frequência em doentes não homocigóticos para o alelo UGT1A1*28 que receberam uma dose inicial de ONIVYDE pegylated liposomal de 70 mg/m² [30 de 110 (27,3%)] (ver secção 5.1).

Doentes com peso baixo (índice de massa corporal < 18,5 kg/m²)

No estudo clínico que avaliou ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV, 5 de 8 doentes com peso baixo apresentaram uma reação adversa de grau 3 ou 4, sobretudo mielossupressão, e foi necessário modificar a dose para 7 dos 8 doentes, p. ex., adiamento da dose, redução da dose ou descontinuação da dose (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas ao INFARMED, através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Nos estudos clínicos, ONIVYDE pegylated liposomal foi administrado em doses até 210 mg/m² a doentes com diversos cancros. As reações adversas nestes doentes foram semelhantes às notificadas com a dose e o regime recomendados.

Foram notificados casos de sobredosagem com irinotecano não lipossómico administrado em doses com aproximadamente o dobro da dose terapêutica de irinotecano recomendada, as quais podem ser fatais. As reações adversas notificadas mais relevantes são neutropenia grave e diarreia grave.

Não é conhecido qualquer antídoto para a sobredosagem com ONIVYDE pegylated liposomal. Devem ser aplicados todos os cuidados de apoio para evitar a desidratação resultante da diarreia e para tratar quaisquer complicações infecciosas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da Topoisomerase I (TOP1). Código ATC: L01CE02

Mecanismo de ação

A substância ativa de ONIVYDE pegylated liposomal é irinotecano (inibidor da topoisomerase I) encapsulado numa vesícula ou lipossoma de camada lipídica dupla.

Irinotecano é um derivado da camptotecina. As camptotecinas atuam como inibidores específicos da enzima topoisomerase I do ADN. O irinotecano e o respetivo metabolito ativo, SN-38, ligam-se de forma reversível ao complexo topoisomerase I-ADN e induzem lesões no ADN de cadeia simples, bloqueando a bifurcação de replicação do ADN, e são responsáveis pela citotoxicidade. O irinotecano é metabolizado em SN-38 pela carboxilesterase. O SN-38 é aproximadamente 1.000 vezes mais

potente que o irinotecano como inibidor da topoisomerase I purificada a partir de linhagens celulares tumorais humanas e de roedores.

Efeitos farmacodinâmicos

Nos modelos animais, ONIVYDE pegylated liposomal demonstrou expandir os níveis de irinotecano no plasma e prolongar a exposição ao metabolito ativo, SN-38, no local do tumor.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia clínicas de ONIVYDE pegylated liposomal foram investigadas num estudo clínico multinacional, aleatorizado, sem ocultação e controlado (NAPOLI-1) que testou dois regimes de tratamento para doentes com adenocarcinoma pancreático metastático com progressão da doença documentada após terapêutica com gemcitabina ou incluindo gemcitabina. O estudo foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança clínicas da monoterapia com ONIVYDE pegylated liposomal ou ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV em comparação com um braço de controlo ativo com 5-FU/LV.

Os doentes aleatorizados para o braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV receberam ONIVYDE pegylated liposomal a 70 mg/m² numa perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos, seguido de LV 400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguido de 5-FU 2.400 mg/m² por via intravenosa ao longo de 46 horas, administrados de 2 em 2 semanas. Os doentes homocigóticos para o alelo UGT1A1*28 receberam uma dose inicial menor de ONIVYDE pegylated liposomal (ver secção 4.2). Os doentes aleatorizados para o braço 5-FU/LV receberam leucovorina 200 mg/m² por via intravenosa ao longo de 30 minutos, seguida de 5-FU 2.000 mg/m² por via intravenosa ao longo de 24 horas, administrados nos dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 6 semanas. Os doentes aleatorizados para monoterapia com ONIVYDE pegylated liposomal receberam 100 mg/m² numa perfusão intravenosa ao longo de 90 minutos de 3 em 3 semanas.

Os critérios principais de elegibilidade para doentes com adenocarcinoma metastático do pâncreas no estudo clínico NAPOLI-1 foram Índice de Desempenho de Karnofsky (KPS) \geq 70, nível de bilirrubina normal, níveis de transaminase \leq 2,5 vezes o LSN ou \leq 5 vezes o LSN para doentes com metástases hepáticas e albumina \geq 3,0 g/dl.

No total, 417 doentes foram aleatorizados para o braço de ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N=117), para o braço de monoterapia com ONIVYDE pegylated liposomal (N=151) e para o braço de 5-FU/LV (N=149). A demografia dos doentes e as características da doença no início do estudo foram bem equilibradas entre os braços do estudo.

Na população com intenção de tratar (todos os aleatorizados), a idade mediana foi de 63 anos (intervalo 31-87 anos), 57 % eram do sexo masculino, 61% caucasianos e 33% de etnia asiática. O nível de albumina médio no início do estudo era de 3,6 g/dl e o KPS no início do estudo era de 90-100 em 55% dos doentes. As características da doença incluíram 68% de doentes com metástases hepáticas e 31% com metástases pulmonares; 12% dos doentes não tinham antecedentes de linhas de terapêutica metastática, 56% dos doentes tinham antecedentes de 1 linha de terapêutica metastática, 32% dos doentes tinham antecedentes de 2 ou mais linhas de terapêutica metastática.

Os doentes receberam tratamento até ocorrer progressão da doença ou um nível de toxicidade inaceitável. O parâmetro principal de resultado era a Sobrevivência global (OS). Os parâmetros de resultado adicionais incluíam a Sobrevivência livre de progressão (PFS) e a Taxa de resposta objetiva (ORR). Os resultados são apresentados na Tabela 4. A sobrevivência global encontra-se ilustrada na Figura 1.

Tabela 4 Resultados da eficácia no estudo clínico NAPOLI-1

	ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV (N= 117)	5-FU/LV (N= 119)
Sobrevivência global¹		
Número de mortes, n (%)	75 (64)	80 (67)
OS mediana (meses)	6,1	4,2
(Intervalo de confiança (IC) de 95%)	(4,8, 8,9)	(3,3, 5,3)
Taxa de risco (IC de 95%) ³	0,67 (0,49-0,92)	
valor p ⁴	0,0122	
Sobrevivência livre de progressão^{1,2}		
Morte ou progressão, n (%)	83 (71)	92 (77)
PFS mediana (meses)	3,1	1,5
(IC de 95%)	(2,7, 4,2)	(1,4, 1,8)
Taxa de risco (IC de 95%) ³	0,56 (0,41-0,75)	
valor p ⁴	0,0001	
Taxa de resposta objetiva²		
N	19	1
ORR (%)	16,2	0,8
IC de 95% da taxa ⁵	9,6, 22,9	0,0, 2,5
Diferença na taxa (IC de 95%) ⁵	15,4 (8,5, 22,3)	
valor p ⁶	< 0,0001	

¹ A mediana corresponde à estimativa de Kaplan-Meier do tempo de sobrevivência mediano

² De acordo com as normas orientadoras RECIST, v 1.1.

³ Análise do modelo de Cox

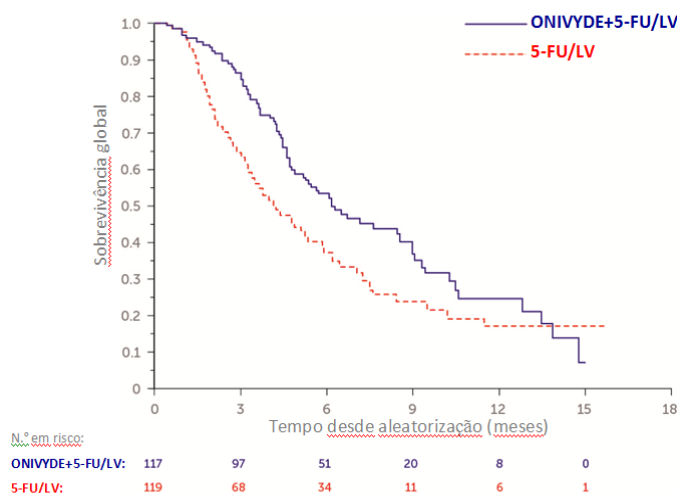
⁴ Teste log-rank não estratificado

⁵ Com base na aproximação da Normal

⁶ Teste exato de Fisher

Abreviaturas: 5-FU/LV=5-fluorouracilo/leucovorina; IC=intervalo de confiança

Figura 1 Sobrevivência global



No número limitado de doentes com exposição prévia ao irinotecano não lipossómico, não foi demonstrado qualquer benefício de ONIVYDE pegylated liposomal.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ONIVYDE pegylated liposomal em todos os subgrupos da população pediátrica relativamente ao tratamento do adenocarcinoma do pâncreas (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A encapsulação lipossómica do irinotecano prolonga a circulação e limita a distribuição relativamente ao irinotecano não lipossómico.

A farmacocinética plasmática do irinotecano total e SN-38 total foi avaliada em doentes com cancro que receberam ONIVYDE pegylated liposomal, em monoterapia ou integrado em quimioterapia combinada, com doses entre 50 e 155 mg/m². Os parâmetros farmacocinéticos dos analitos totais irinotecano e SN-38, após a administração de ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m², são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resumo para irinotecano total e SN-38 total médios (±desvio padrão)

Analito	Parâmetros FC	Unidade	ONIVYDE pegylated liposomal Méd. Geom. (IC de 95%) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Média de irinotecano não lipossómico (SD) 125 mg/m ² (n=99) ^c
Irinotecano total	AUC	h×ng/ml	919.228 (845.653-999.204)	10.529 (3.786)
	C _{máx}	ng/ml	28.353 (27.761-28958)	1.492 (452)
	Depuração (CL)	l/h/m ²	0,087 (0,080-0,094)	13,0 (5,6)
	Volume (V)	l/m ²	2,6 (2,6-2,7)	138 (60,9)

Analito	Parâmetros FC	Unidade	ONIVYDE pegylated liposomal Méd. Geom. (IC de 95%) ^a 70 mg/m ² (n=353) ^b	Média de irinotecano não lipossômico (SD) 125 mg/m ² (n=99) ^c
	t _{1/2} efetivo	h	20,8 (19,4-22,3)	6,07 (1,19)
Total SN-38	AUC	h×ng/ml	341 (326-358)	267 (115)
	C _{máx}	ng/ml	3,0 (2,9-3,1)	27,8 (11,6)
	t _{1/2} efetivo	h	40,9 (39,8-42,0)	11,7 (4,29)

SD= desvio padrão

AUC= área sob a curva da concentração no plasma (extrapolado até ao infinito para ONIVYDE pegylated liposomal e AUC_{24h} para o irinotecano não lipossômico)

C_{máx}= concentração máxima no plasma

t_{1/2} efetivo= semividas efetivas

^aOs valores são estimados a partir da análise FC populacional

^bN=353 refere-se a todos os indivíduos incluídos na análise FC populacional

^cOs valores são obtidos a partir de dados publicados [Schaaf LJ et al. *Clin Cancer Res.* 2006 Jun 15;12:3782-91]

Distribuição

A medição direta do irinotecano lipossômico demonstra que 95% do irinotecano permanece encapsulado no lipossoma durante a circulação. O irinotecano não lipossômico apresenta um grande volume de distribuição (138 l/m²). O volume de distribuição de ONIVYDE pegylated liposomal 70 mg/m² foi de 2,6 l/m², o que sugere que ONIVYDE pegylated liposomal está em grande parte restrito ao fluido vascular.

A ligação de ONIVYDE pegylated liposomal a proteínas plasmáticas é desprezível (< 0,44% do irinotecano total em ONIVYDE pegylated liposomal). A ligação do irinotecano não lipossômico a proteínas plasmáticas é moderada (30% a 68%) e o SN-38 apresenta uma forte ligação às proteínas plasmáticas humanas (aproximadamente 95%).

Biotransformação

O irinotecano libertado da encapsulação lipossômica segue uma via metabólica semelhante à notificada com o irinotecano não lipossômico.

A conversão metabólica do irinotecano para o metabolito ativo SN-38 é mediada por enzimas carboxilesterase. *Estudos in vitro* indicam que o irinotecano, SN-38 e um outro metabolito, ácido aminopentano carboxílico (APC), não inibem as isoenzimas do citocromo P-450. Subsequentemente, o SN-38 é conjugado predominantemente pela enzima UDP-glucuronosil transferase 1A1 (UGT1A1) para formar um metabolito de glucoronido. A atividade da UGT1A1 é reduzida em indivíduos com polimorfismos genéticos que resultam numa atividade enzimática reduzida, p. ex., o polimorfismo UGT1A1*28. Na análise farmacocinética populacional em doentes com ONIVYDE pegylated liposomal, utilizando os resultados de um subconjunto com teste genotípico UGT1A1*28 para o qual a análise foi ajustada em função da menor dose administrada a doentes homozigóticos para o alelo UGT1A1*28, os doentes homozigóticos (N=14) e não homozigóticos (N=244) para este alelo apresentaram concentrações médias no estado de equilíbrio de SN-38 total de 1,06 e 0,95 ng/ml, respetivamente.

Eliminação

A eliminação de ONIVYDE pegylated liposomal e do irinotecano não lipossômico não está totalmente descrita para o ser humano.

A excreção urinária de irinotecano não lipossômico é de 11% a 20%, <1% para SN-38 e 3% para SN-38 glucoronido. A excreção biliar e urinária acumulada do irinotecano e respetivos metabolitos (SN-38 e SN-38 glucoronido) ao longo de um período de 48 horas, após a administração de irinotecano não-lipossômico em dois doentes, apresentou-se aproximadamente no intervalo entre 25% (100 mg/m²) e 50% (300 mg/m²).

Compromisso renal

Não foi realizado um estudo farmacocinético dedicado em doentes com compromisso renal. Numa análise farmacocinética populacional, a presença de compromisso renal ligeiro a moderado não teve efeito na exposição de SN-38 total após ajustamento em função da área de superfície corporal (BSA). A análise incluiu 68 doentes com compromisso renal moderado (CLcr 30-59 ml/min), 147 doentes com compromisso renal ligeiro (CLcr 60-89 ml/min) e 135 doentes com função renal normal (CLcr > 90 ml/min). Os dados sobre doentes com compromisso renal grave (CLcr < 30 ml/min) foram insuficientes para avaliar o seu efeito na farmacocinética (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático

Não foi realizado um estudo farmacocinético dedicado em doentes com compromisso hepático. Numa análise farmacocinética populacional, os doentes com concentrações de bilirrubina total no início do estudo de 1-2 mg/dl (n=19) apresentaram concentrações médias no estado de equilíbrio para SN-38 total aumentadas em 37% (0,98 [IC de 95%: 0,94-1,02] e 1,29 [IC de 95%: 1,11-1,5] ng/ml, respetivamente) em comparação com os doentes com concentrações de bilirrubina no início do estudo de < 1 mg/dl (n=329); no entanto, não se observou um efeito das concentrações elevadas de ALT/AST sobre as concentrações de SN-38 total. Não existem dados disponíveis relativos a doentes com bilirrubina total maior que 2 vezes o LSN.

Outras populações especiais

Idade e sexo

A análise farmacocinética populacional em doentes com 28 a 87 anos de idade, dos quais 11% tinham ≥75 anos, sugere que a idade não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao irinotecano e SN-38.

A análise farmacocinética populacional em 196 doentes do sexo masculino e 157 doentes do sexo feminino sugere que o sexo não teve um efeito clinicamente significativo na exposição ao irinotecano e SN-38, após ajustamento em função da BSA.

Etnia

A análise farmacocinética populacional sugere que os doentes asiáticos apresentam uma concentração média em estado de equilíbrio do irinotecano total 56% menor (3,93 [IC de 95%: 3,68-4,2] e 1,74 [IC de 95%: 1,58-1,93] mg/l, respetivamente) e uma concentração média em estado de equilíbrio do SN-38 total 8% maior (0,97 [IC de 95%: 0,92-1,03] e 1,05 [IC de 95%: 0,98-1,11] ng/ml, respetivamente) em comparação com os doentes caucasianos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Numa análise agrupada de 353 doentes, uma maior C_{máx} de SN-38 no plasma foi associada a uma maior probabilidade de ocorrência de neutropenia e uma maior C_{máx} de irinotecano total no plasma foi associada a uma maior probabilidade de ocorrência de diarreia.

No estudo clínico para demonstração da eficácia de ONIVYDE pegylated liposomal, maiores exposições no plasma de irinotecano e SN-38 total para doentes no braço de tratamento ONIVYDE pegylated liposomal +5-FU/LV foram associadas a OS e PFS mais longos, assim como a uma maior ORR (taxa de resposta objetiva).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos da toxicidade com dose única e repetida em ratinhos, ratos e cães, os órgãos alvo da toxicidade foram o trato gastrointestinal e o sistema hematológico. A gravidade dos efeitos mostrou-se relacionada com a dose e reversível. O nível sem efeito adverso observado (NOAEL) em ratos e cães após a perfusão intravenosa de ONIVYDE pegylated liposomal ao longo de 90 minutos, de 3 em 3 semanas durante 18 semanas foi de 155 mg/m².

Em estudos farmacológicos da segurança com cães, ONIVYDE pegylated liposomal não teve efeito sobre parâmetros cardiovasculares, hemodinâmicos, eletrocardiográficos ou respiratórios com doses até 18 mg/kg ou 360 mg/m². Não foram observados indícios de toxicidade relacionada com o SNC nos estudos de toxicidade com dose repetida em ratos.

Potencial genotóxico e carcinogénico

Não foram realizados estudos da genotoxicidade com ONIVYDE pegylated liposomal. O irinotecano não lipossômico e SN-38 mostraram-se genotóxicos *in vitro* no teste de aberração cromossômica em células CHO, assim como no teste de micronúcleo *in vivo* em ratinhos. No entanto, noutros estudos com irinotecano, estes fármacos não mostraram qualquer potencial mutagénico de acordo com o teste de Ames.

Não foram realizados estudos da carcinogenicidade com ONIVYDE pegylated liposomal. Relativamente ao irinotecano não lipossômico, em ratos tratados uma vez por semana durante 13 semanas com a dose máxima de 150 mg/m², não foram observados tumores relacionados com o tratamento 91 semanas após o final do tratamento. Nestas condições, observou-se uma tendência linear significativa na relação entre a dose e a incidência combinada de pólipos do estroma do endométrio e sarcomas do estroma do endométrio. Devido ao seu mecanismo de ação, o irinotecano é considerado potencialmente carcinogénico.

Toxicidade reprodutiva

Não foram realizados estudos da toxicidade para a reprodução e desenvolvimento com ONIVYDE pegylated liposomal.

O irinotecano não lipossômico foi teratogénico em ratos e coelhos com doses abaixo da dose terapêutica para o ser humano. Nos ratos, os filhotes de animais tratados apresentaram uma redução da fertilidade quando também exibiam anomalias externas. Isto não foi observado em filhotes morfológicamente normais. Observou-se uma diminuição do peso da placenta durante a gravidez nos ratos e, nos filhotes, uma diminuição da viabilidade fetal e aumento de anomalias comportamentais. O irinotecano não lipossômico provocou atrofia dos órgãos reprodutores masculinos nos ratos e nos cães após várias doses diárias de 20 mg/kg e 0,4 mg/kg, respetivamente. Estes efeitos mostraram-se reversíveis após a cessação do tratamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lípidos formadores de lipossomas

1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfolina (DSPC)

Colesterol

N-(carbonil-metoxipolietilenoglicol-2000)-1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (MPEG-2000-DSPE)

Outros excipientes

Octassulfato de sacarose

Ácido 2- [4- (2-Hidroxi-etil) piperazina-1-il] etanossulfónico (tampão HEPES)

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

ONIVYDE pegylated liposomal não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco não aberto

3 anos

Após a diluição

A estabilidade química e física da dispersão diluída para perfusão foi demonstrada a 15 – 25°C durante um prazo máximo de 6 horas ou no frigorífico (2°C–8°C) durante um prazo máximo de 24 horas. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro de tipo I com rolha de clorobutilo cinzento e selo de alumínio com uma cápsula destacável, contendo 10 ml de concentrado.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

ONIVYDE pegylated liposomal é um medicamento citotóxico e deve ser manuseado com cuidado. Recomenda-se o uso de luvas, óculos e vestuário de proteção ao manusear ou administrar ONIVYDE pegylated liposomal. Se a dispersão entrar em contacto com a pele, a pele deve ser lavada imediata e exhaustivamente com água e sabão. Se a dispersão entrar em contacto com membranas mucosas, estas devem ser lavadas exhaustivamente com água. Devido à natureza citotóxica do medicamento, as profissionais de saúde grávidas não devem manusear ONIVYDE pegylated liposomal.

Preparação da dispersão e administração

ONIVYDE pegylated liposomal é fornecido como uma dispersão lipossómica estéril a uma concentração de 4,3 mg/ml e tem de ser diluído antes da administração. Dilua com solução injetável de glucose a 5% ou solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para preparar uma dispersão da dose adequada de ONIVYDE pegylated liposomal, diluída num volume final de 500 ml. Inverta a dispersão diluída suavemente para homogeneizar. A dispersão diluída é transparente a ligeiramente branca ou ligeiramente opalescente e não apresenta partículas visíveis.

ONIVYDE pegylated liposomal deve ser administrado antes da LV seguida por 5-FU. ONIVYDE pegylated liposomal não pode ser administrado como uma injeção de bólus ou como dispersão não diluída.

Tem de ser utilizada uma técnica asséptica durante a preparação da perfusão. ONIVYDE pegylated liposomal destina-se a uma única utilização.

Deve ter-se cuidado para evitar extravasão e o local de perfusão deve ser monitorizado quanto a sinais de inflamação. Em caso de extravasão, recomenda-se a lavagem do local com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e/ou água estéril e a aplicação de gelo.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/16/1130/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 de outubro de 2016

Data da última renovação: 16 de julho de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

09/2021

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.